

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-121559

(P2000-121559A)

(43)公開日 平成12年4月28日(2000.4.28)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	FI	キーワード(参考)
G01N 21/64		G01N 21/64	F 2G043
G01J 1/42		G01J 1/42	Q 2G065

審査請求 未請求 請求項の数5 OL (全13頁)

(21)出願番号	特願平10-292332	(71)出願人	000005429 日立電子株式会社 東京都千代田区神田和泉町1番地
(22)出願日	平成10年10月14日(1998.10.14)	(71)出願人	000233055 日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社 神奈川県横浜市中区尾上町6丁目81番地
		(72)発明者	山浦 顕 東京都小平市御幸町32番地 日立電子株式会社小金井工場内
		(74)代理人	100078134 弁理士 武 顯次郎

最終頁に続く

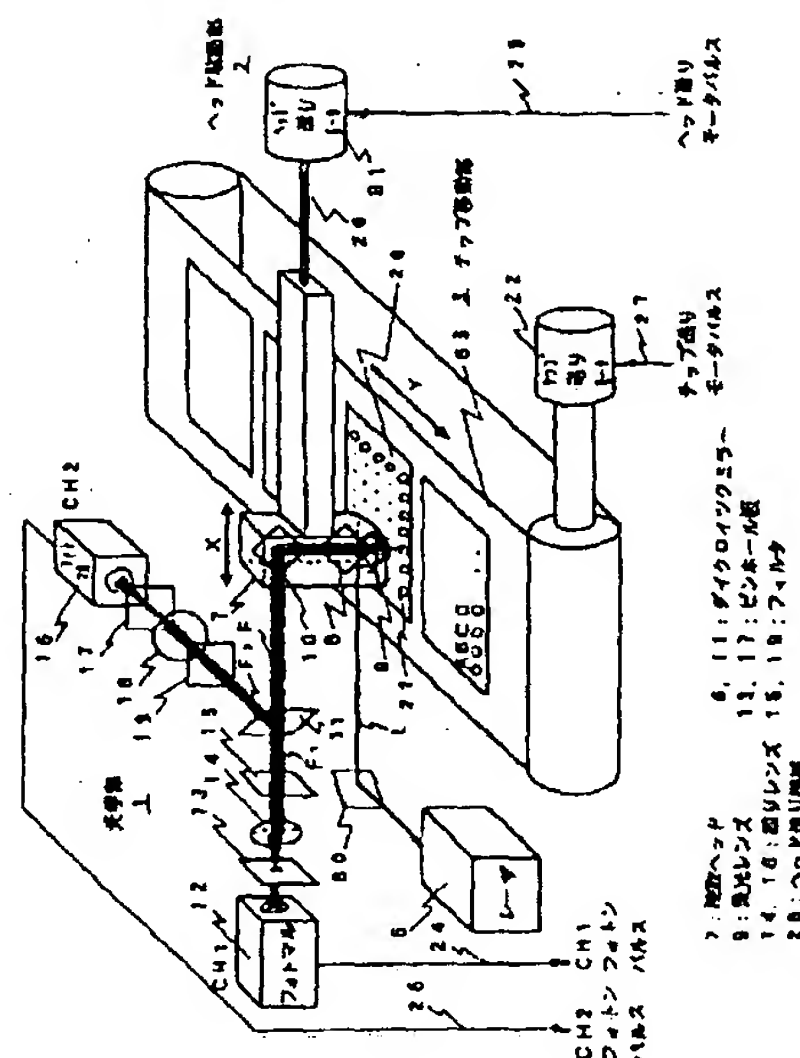
(54)【発明の名称】 微小点光量読取装置

# (57)【要約】

【課題】 簡単な構成で高い検出精度が容易に得られるようにした微小点光量読取装置を提供すること。

【解決手段】 バイオチップ20上にある蛍光物質で標識した被検体のスポット21のレーザ光による照射と、これにより励起された蛍光の検出を、バイオチップ20の表面に沿って矢印X方向に直線移動する読取ヘッド7で行うようにし、このとき、レーザ6から読取ヘッド7までのレーザ光の光路Lと、検出した蛍光を読取ヘッド7から取り出す部分の光路Fを、何れも読取ヘッド7の移動方向と平行になるようにしたもの。検出した蛍光はフォトマル12、16で電気信号に変換される。

【図1】



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 平面部材の表面に配置された複数の微小点を順次選択し、各微小点からの光を検出するようにした微小点光量読取装置において、前記平面部材の表面の近傍で該平面部材の表面と平行な面内に含まれる直線に沿って移動する読取ヘッドと、前記読取ヘッドに備えられ、前記平面部材の表面から光を取込み、取込んだ光を、前記直線の延長方向を含む該直線と平行な方向に向かう光路に沿って、前記読取ヘッドの外部に導き出す光学手段と、前記光路により導き出された光を前記読取ヘッドの外部で検出する光検出手段とを設け、前記光検出手段による前記複数の微小点の各々からの光の検出が、前記読取ヘッドの移動により順次得られるように構成したことを特徴とする微小点光量読取装置。

【請求項 2】 請求項 1 の発明において、前記光学手段が、前記平面部材の表面から光を取込み、前記光路に平行光として導き出すレンズを備えていることを特徴とする微小点光量読取装置。

【請求項 3】 平面部材の表面に配置してある複数の微小点を順次選択し、該微小点からの光を検出するようにした微小点光量読取装置において、前記平面部材の表面の近傍で該平面部材の表面と平行な面内に含まれる直線に沿って移動する読取ヘッドと、前記読取ヘッドに備えられ、前記平面部材の表面から光を取込み、取込んだ光を、前記直線の延長方向を含む該直線と平行な方向に向かう検出光用の光路に沿って、前記読取ヘッドの外部に導き出す第 1 の光学手段と、前記光路により導き出された光を前記読取ヘッドの外部で検出する光検出手段と、前記検出光用の光路と平行な照明光用の光路に沿って前記読取ヘッドにレーザ光を導入するレーザ光照射手段と、前記読取ヘッドに備えられ、前記レーザ光照射手段から導入されたレーザ光を前記平面部材の表面に照射する第 2 の光学手段とを設け、前記光検出手段による前記複数の微小点の各々からの光の検出と、前記第 2 の光学手段による前記複数の微小点のそれぞれに対するレーザ光の照射とが、前記読取ヘッドの移動により順次得られるように構成したことを特徴とする微小点光量読取装置。

【請求項 4】 請求項 3 の発明において、前記微小点が前記平面部材の表面に行方向と列方向をなす格子状に配列されており、前記光検出手段による前記複数の微小点の各々から発生される光の検出と、前記第 2 の光学手段による前記複数の微小点のそれぞれに対するレーザ光の照射とが、前記読取ヘッドの前記行方向の移動と、前記平面部材の前記列方向の移動により順次得られるように構成したことを特徴とする微小点光量読取装置。

【請求項 5】 請求項 3 の発明において、

前記微小点が前記平面部材の表面に渦巻をなして配列されており、

前記光検出手段による前記複数の微小点の各々から発生される光の検出と、前記第 2 の光学手段による前記複数の微小点のそれぞれに対するレーザ光の照射とが、前記読取ヘッドの前記渦巻の径方向に向かう移動と、前記平面部材の回転移動により順次得られるように構成したことを特徴とする微小点光量読取装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、平面上に配列されている複数の微小な点を対象として光量を測定する装置に係り、特に、蛍光物質で標識された DNA や蛋白質などの物質が高密度で微小点として平面上に配列されているバイオチップを対象として、蛍光分析を行うシステムに好適な微小点光量測定装置に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、DNA や蛋白質など生体物質の化学的、物理的物性解析に蛍光を利用する方法が使用されているが、この方法では、マーカーとなる蛍光物質で標識した DNA や蛋白質などの被検体を微小な点(スポット)として高密度に配列したバイオチップを用い、各スポット毎に微小な光(光点)を照射し、これにより励起される蛍光の発光量を読取る装置が必要である。なお、このような装置を、ここでは微小点光量読取装置と呼ぶ。

【0003】図 7 及び図 8 は、従来技術による微小点光量読取装置の一例を示したもので、この従来技術による装置は、各微小点に対する光の照射を光点走査(フライングスポットスキニング：飛点走査)方式により行い、各微小点からの光の取込みを光ファイバにより行うようにしたもので、ここで、図 7 は光学系を含む機構部分で、図 8 は制御系を含む検出部分を示している。

【0004】まず図 7 の機構部において、20 はバイオチップで、例えば 10 mm × 20 mm の方形のガラス板で作られ、その表面には、蛍光物質により標識した DNA や蛋白質などの被検体が、例えば直径が 50 μm の微小なスポット 21 として、行(X)方向と列(Y)方向に、例えば 100 μm の間隔で格子状に配列してある。そして、このバイオチップ 20 は、チップ送りモータ 22 により、矢印 Y 方向に逐次、平行移動されるようになっている。

【0005】6 は光源となるレーザで、このときマーカーとして使用されている蛍光物質の励起に適した 532 nm のレーザ光を発生する。そして、このレーザ 6 から発生されたレーザ光は、全反射ミラー 70 に入射され、ここで反射されてバイオチップ 20 の表面に光点となって導かれるようになっている。全反射ミラー 70 は、ミラー回転モータ 23 により矢印 R 方向に回転され、従って、レーザ光による光点は、このミラー 70 の回転に伴

って、図示のように、バイオチップ20の表面を矢印X方向に直線移動してゆく。

【0006】このとき、上記したように、バイオチップ20は、チップ送りモータ22により矢印Y方向に移動されており、従って、スポット21は列方向に逐次動いてゆくことになり、この結果、スポット21は列単位で逐次、レーザ光の照射位置にもたらされ、レーザ光点によりX方向に行単位で走査されてゆくことになる。このため、上記したチップ送りモータ22とミラー回転モータ23は何れもステッピングモータで構成され、マイクロプロセッサ(後述)により制御されるようになっている。

【0007】71は光ファイバ集合体で、バイオチップ20上に配列してあるスポット21のそれぞれから発生される蛍光を取り込む働きをするもので、このため、この光ファイバ集合体71は、それぞれが2本の光ファイバからなる光ファイバ対の集合体で作られていて、それぞれの光ファイバ対の一方の端部は、行方向の1ライン上に配列されているスポット21のそれぞれの表面の近傍に位置するようにして配置され、蛍光の入射端となるようにしてある。

【0008】ここで、光ファイバ集合体71を構成する各光ファイバ対の一方はCH1(チャンネル1)用で、他方はCH2(チャンネル2)用とする。そして、これらの対をなす各光ファイバの他方の端部は蛍光の出射端となり、各々はフィルタ15とフィルタ19に向けて配置されている。フィルタ15はCH1用で、615nm~635nmの通過波長帯域特性をもち、フィルタ19はCH2用で、495nm~515nmの通過波長帯域特性をもち、ここで、これらフィルタ15、19の通過波長帯域特性は、マーカーとして用いられている蛍光物質の蛍光特性に応じて決定されるものである。

【0009】12、16はフォトマル(フォトマルチプライヤ：光電子増倍管)で、光子を検出してTTLレベル(Lレベルが0V、Hレベルが2.5V)のパルスが発生させる働きをする光センサの一種である。そして、これらフォトマル12、16から出力されるパルスの単位時間当たりのパルス数は入射される光子の量に応じて決り、光子の量が多ければパルス数が多くなり、光子の量が少なければパルス数も少なくなる。

【0010】ここで、フォトマル12はCH1用で、フォトマル16はCH2用であり、従って、フォトマル12から出力されるパルスはCH1のフォトンパルス24となり、フォトマル16のパルスはCH2のフォトンパルス25となり、図8に示す制御部のカウンタ30、31、32、33に供給される。

【0011】この図8の制御部において、カウンタ30、31はCH1用で、それらのカウント値はメモリ34に交互に記憶され、同様に、CH2用のカウンタ32、33のカウント値はメモリ36に交互に記憶され

る。このとき、カウンタ制御回路35は、カウンタ30、31、32、33にイネーブル信号とリセット信号を供給する働きをする。

【0012】マイクロプロセッサ37は制御用のCPUで、上記したチップ送りモータ22とミラー回転モータ23を制御するためのチップ送りモータパルス27とミラー回転モータパルス26を発生したり、カウンタ制御回路35やタイマ回路38を制御したり、更にはメモリ34、36に記憶されているデータを読み出し、SCSIインタフェースを介して外部に転送する動作などの制御処理を実行する。

【0013】タイマ回路38は、クロック発生回路41から出力されるクロックにより動作し、メモリ34、36のライトクロック入力とカウンタ制御回路35にクロックを出力すると共に、バイオチップ20の全てのスポット21からの蛍光を読取った時点で、読み取り終了信号54をマイクロプロセッサ37に供給する働きをする。

【0014】パソコン42はマンマシンインターフェース用で、キーボードやマウスを備えた汎用のパソコン(パーソナルコンピュータ)で構成され、操作者の意図に応じてシステムを制御するための読み取り開始命令をマイクロプロセッサ37に送信したり、フォトンパルスのカウント結果を受信して表示器に表示する働きをする。

【0015】次に、この図7と図8に示した従来技術による微小点光量読取装置の動作について説明する。まず、図7の検出部において、レーザ6から出力された波長532nmのレーザ光は、ミラー回転モータ23により回転されているミラー70によりバイオチップ20上に導かれ、行方向に並んだ各スポット21の上を走査してゆく。そして、レーザ光が或るスポット21を照射したとき、そこに蛍光物質が入っていた場合には、それが励起され、蛍光が発生する。

【0016】ここで、このときの蛍光の波長は、上記したように、625nm及び505nmになるように、マーカーとなる蛍光物質が選ばれており、光量はスポットに含まれている蛍光物質の量によって異なったものになる。スポット21に蛍光が現れた場合には、それが光ファイバ71に入射され、フィルタ15、フィルタ19に導かれ、ここで不要な波長の光が除かれた上でCH1とCH2のフォトマル12、16にそれぞれに供給される。

【0017】そこで、これらのフォトマル12、16は、入力された蛍光の光量に応じてパルスの数が異なっているCH1フォトンパルス信号24とCH2フォトンパルス信号25を発生し、図8に示した制御部に供給される。

【0018】図8のパソコン42から読み取り開始命令が出力されると、これを受信したマイクロプロセッサ37は、まずタイマ38をリセットし、次いでタイマ38

05

10

15

20

25

30

35

40

45

50



を起動すると共にミラー回転モータパルス 26 を発生させ、行方向に並んだ各ポイント 21 に順にレーザ光が照射されるようにする。そして、カウンタ 30 ~ 33 によるフォトンパルス 24、25 のカウントを開始させる。

【0019】この読取り中、フォトマル 12 からの CH 1 フォトンパルス 24 は、カウンタ A 30 とカウンタ B 31 のカウントクロックに入力されるが、このカウンタ A、B のイネーブル信号 50、52 は相互に反転されていて、これによりカウントが交互に行われるようにしてある。

【0020】すなわち、各ポイント 21 に順次番号を付し、これらを 2 群に振り分け、一方のカウンタ A 30 は、(n)番から(n+2)番、(n+4)番、……のポイントをカウントし、他方のカウンタ B 31 は、(n+1)番から(n+3)番、(n+5)番、……のポイントをカウントするようにしてあるのである。

【0021】従って、例えばカウンタ B 31 が(n+1)番をカウントしているときは、カウンタ A 30 は(n)番のカウントを終えて結果を保持したまま停止しているので、この間にカウンタ A 30 の(n)番のカウント結果をメモリ 34 に書き込み、その後、カウント結果をリセットし、次の(n+2)番のカウント待ちとなる動作が交互に得られることになる。

【0022】この結果、メモリ 34 の書き込みによるカウントの抜け落ちが生じないようにでき、且つ、このときメモリ 34 には、(n)番、(n+1)番、(n+2)番、(n+3)番、(n+4)番、(n+5)番、……と順番に並んでカウント結果が記憶されることになる。以上は CH 1 での動作について説明したが、CH 2 についても同様である。

【0023】こうして行方向の全部のポイント 21 の読取りが終わると、タイマ 38 は 1 ライン読取り終了信号 54 をマイクロプロセッサ 37 に出力する。そこで、マイクロプロセッサ 37 は、まず CH 1 用のメモリ 34 からデータを読み出してパソコン 42 に転送し、次に CH 2 用のメモリ 36 からデータを読み出し、同じくパソコン 42 に転送する。

【0024】そして、1 行分のデータを読み取った後、マイクロプロセッサ 37 は、チップ送りモータパルス 27 を発生させ、バイオチップ 20 のポイント 21 の読取りを次の行に移させて再び読取りを開始させ、バイオチップ 20 の全面を読み取っていく。そして、パソコン 42 は、バイオチップ 20 全面の読取りデータが受信された後、それらのデータを表示面上に表示するのである。

【0025】従って、操作者は、パソコン 42 を操作し、その表示面を見ることにより、バイオチップ 20 を対象として、必要な DNA や蛋白質など生体物質の化学的、物理的物性解析を行うことができる。

【0026】

【発明が解決しようとする課題】上記従来技術は、平面上に配置されている複数の微小な点を対象としている点について十分な配慮がされているとはいえず、以下の問題があった。まず、従来技術では、光の照射にミラーの回動(回転)による光点走査方式を用いているため、平面上に分布している各微小点の全てに対して、均一に正しく焦点を合わせるのが難しく、光点を小さく絞るのが困難で、微小点の大きさに対応した分解能の高い光照射が簡単には得られない。

【0027】次に、従来技術では、光の取込みに光ファイバを用いているため、線走査方向 1 行当りの微小点の個数に等しい本数の光ファイバが必要で、コスト面で不利になる上、各微小点に対する光ファイバの光軸合わせに精密な機構と調整を要し、それでも光軸合わせ精度の保持が難しい。

【0028】また、光センサの光電変換部に対する光の入射位置が各光ファイバ毎に異なってしまうので、光電変換特性のバラツキによる感度差の発生が免れず、検出精度の保持が困難である。更に、光ファイバは開口数 (NA) が小さく、このため微小点からの光の取込みに損失が多く、信号対雑音比 (S/N) が低下し易い。

【0029】本発明の目的は、上記した従来技術における問題点を無くし、簡単な構成で高い検出精度が容易に得られるようにした微小点光量読取装置を提供することにある。

【0030】

【課題を解決するための手段】上記目的は、平面部材の表面に配置された複数の微小点を順次選択し、各微小点からの光を検出するようにした微小点光量読取装置において、前記平面部材の表面の近傍で該平面部材の表面と平行な面内に含まれる直線に沿って移動する読取ヘッドと、前記読取ヘッドに備えられ、前記平面部材の表面から光を取込み、取込んだ光を、前記直線の延長方向を含む該直線と平行な方向に向かう光路に沿って、前記読取ヘッドの外部に導き出す光学手段と、前記光路により導き出された光を前記読取ヘッドの外部で検出する光検出手段とを設け、前記光検出手段による前記複数の微小点の各々からの光の検出が、前記読取ヘッドの移動により順次得られるようにして達成される。

【0031】

【発明の実施の形態】以下、本発明による微小点光量読取装置について、図示の実施形態により詳細に説明する。図 1 と図 2 は本発明の第 1 の実施形態で、図示のように、この第 1 の実施形態では、装置全体が、大別して光学部 1 とヘッド駆動部 2、チップ移動部 3、制御回路部 4、それにデータ表示制御部 5 で構成されている。まず、図 1 の光学部 1 において、7 は読取ヘッドで、ダイクロイックミラー 8 と集光レンズ 9、それに全反射ミラー 10 を備えている。

【0032】そして、この読取ヘッド 7 は、図示してな

い平行移動機構により保持されていて、ヘッド送りモータ81と、これにより回転駆動されるボールネジからなるヘッド送り機構28により、読取ヘッド7の集光レンズ9がバイオチップ20の表面に向かい合うようにして、図示の矢印Xで示す方向に直線的に往復移動されるようになっている。

【0033】そして、この矢印X方向、すなわち読取ヘッド7の移動方向は、バイオチップ20の表面と平行で、且つ、そこに配列してあるスポット21の行配列方向と平行になるようにしてある。なお、この図1において、レーザ6とフォトマル12、16、フィルタ15、19、バイオチップ20、スポット21、それにチップ送りモータ22は、図7で説明した従来技術と同じである。

【0034】レーザ6から発射された波長532nmのレーザ光は、全反射ミラー80により、矢印Xで示されている読取ヘッド7の移動方向と平行にしてある照明光用の光路Lに沿って進路を変えられ、読取ヘッド7のダイクロイックミラー8に入射される。このダイクロイックミラー8は529nm～535nmの波長の光は反射し、515nm以下と615nm以上の波長の光は透過させるように作られているので、ここで、照明光用の光路Lに沿って入射したレーザ光は図の下側に向けて全反射され、集光レンズ9に入射される。

【0035】集光レンズ9は、読取ヘッド7内で、バイオチップ20の表面から、その焦点距離だけ離れて位置するようにして取り付けられてあり、これにより、ダイクロイックミラー8で反射されてきたレーザ光を絞り、微小な光点としてバイオチップ20の表面に照射する働きをすると共に、バイオチップ20の表面からの光を平行光にするコリメータレンズとしての働きをする。

【0036】従って、バイオチップ20の表面で、波長が515nm以下と615nm以上の光が発生したときには、集光レンズ9により平行光にされた光がダイクロイックミラー8を図の下側から通過して全反射ミラー10に入射され、ここで、レーザ光の照明光用の光路Lと平行になっている検出光用の光路Fに進路が変えられて、読取ヘッド7から外部に取り出されることになる。

【0037】読取ヘッド7から平行光となって出力され、検出光用の光路Fに沿って進んだ光はダイクロイックミラー11に入射する。このダイクロイックミラー11は、615nm以上の波長の光は透過するが、515nm以下の波長の光は反射するように作られており、従って、読取ヘッド7から検出光用の光路Fに沿って外部に出射された光は、ダイクロイックミラー11を通過して、そのままCH1用の光路F<sub>1</sub>に沿って直進する615nm以上の波長の光と、反射されて直角方向のCH2用の光路F<sub>2</sub>に進む515nm以下の波長の光とに分けられる。

【0038】そして、光路F<sub>1</sub>には、波長615nm～

635nmの光だけを透過するフィルタ15と絞りレンズ14、それにピンホール板13が設けてあり、光路F<sub>1</sub>には、波長495nm～515nmの光だけを透過するフィルタ19と絞りレンズ18、それにピンホール板17が設けてある。そして、各ピンホール板13、17は、それぞれ絞りレンズ14、18の焦点位置に設けてあり、これらを透過した光が、CH1用のフォトマル12とCH2用のフォトマル16にそれぞれ入射されるようになっている。

【0039】ヘッド送りモータ81はステッピングモータで構成され、図2に示す制御回路部4から供給されるヘッド送りモータパルス29により動作し、ヘッド送り機構28のボールネジを回転駆動することにより、矢印Xで示すように、読取ヘッド7を直線移動させる働きをする。

【0040】ここで、チップ送りモータ22は、上記した従来技術と同じく、チップ送りモータパルス27により制御され、バイオチップ20を矢印Y方向(列方向)に順次移動させる働きをするが、この図1では、バイオチップ20の移動用として、移動ベルト83が図示してある。

【0041】次に、図2の制御回路部4と、データ表示制御部5について説明する。まず制御回路部4において、39、40はタイマ回路であり、これら以外の他の構成は、図8の従来技術の場合と同じである。そして、タイマ回路39はマイクロプロセッサ37により制御され、クロック発生回路41から供給されるタイマカウンタクロックをカウントしてヘッド送りモータパルス29を発生する働きをする。

【0042】タイマ回路40も同じくマイクロプロセッサ37により制御され、タイマ回路39から出力されるヘッド送りモータパルス29をタイマカウンタクロックとして動作し、チップ送りモータパルス27を発生させる働きをする。なお、その他の構成要素については、上記したように、図8の従来技術と同じである。一方、データ表示制御部5はパソコン42を備えたものであり、従って、従来技術と同じ構成で、機能についても、従来技術とほぼ同じである。

【0043】次に、この実施形態の動作について説明する。まず図1において、レーザ6が動作状態にされると、ここで発生されたレーザ光はミラー80により全反射され、矢印Xで示してある読取ヘッド7の移動方向と同じ方向に向いている照明光用の光路Lを進み、読取ヘッド7内のダイクロイックミラー8によって集光レンズ9に向けて反射され、集光レンズ9で絞られ、その焦点位置にあるバイオチップ20の表面に微小な光点となって照射される。

【0044】ここで、レーザ6で発生されたレーザ光は、ほぼ完全な平行光になっており、これが集光レンズ9により集光されるので、焦点位置では極めて小さい光

点が得られることになり、従って、この実施形態によれば、スポット21の大きさに対応した極めて小さい光点による分解能の高い光照射を容易に得ることができる。

【0045】そして、この微細なレーザ光点により照射された部分に蛍光物質が存在したときには、その蛍光物質がレーザ光により励起され、蛍光が発生する。このとき、蛍光物質がスポット20に含まれていたものであった場合には、上記したように、発生される蛍光は、波長が625nmと505nmの光となるので、レーザ光とは異なり、ダイクロイックミラー8では反射されず、そのまま通過し、且つ、その光量は、レーザ光で照射された部分に存在している蛍光物質の量などにより異なったものとなる。

【0046】そして、このときレーザ光点で照射された部分は、上記したように、集光レンズ9の焦点位置にあるので、この部分で発生した蛍光は集光レンズ9により平行光線にされ、ダイクロイックミラー8を透過してミラー10に到達し、ここで全反射されて検出光用の光路Fに進み、ダイクロイックミラー11により、CH1用の光路F<sub>1</sub>とCH2用の光路F<sub>2</sub>とに分けられ、それぞれフォトマル12とフォトマル16に入射されるので、それぞれからフォトンパルス24、25が発生される。

【0047】そして、この実施形態では、このとき、CH1用の光路F<sub>1</sub>とCH2用の光路F<sub>2</sub>の各々に絞りレンズ14、18と、ピンホール板13、17が設けてあり、絞りレンズ14、18で平行光から絞られた焦点位置にあるピンホール板13、17により散乱光が除去されるようになっており、従って、不要光によるノイズをほぼ完全に除くことができ、この結果、極めて高いS/Nを容易に得ることができる。

【0048】また、レーザ光点により照射されたバイオチップ20の表面からは、レーザ光の一部が反射光となって戻ってくるが、上記したように、ダイクロイックミラー8には529nm～535nmの波長の光を反射する特性が持たせてあるので、波長が532nmのレーザ光による反射光はダイクロイックミラー8でほとんど反射されてしまうことになり、従って、光路Fにレーザ光が漏れ込む虞れはほとんど無い。

【0049】更にCH1用の光路F<sub>1</sub>とCH2用の光路F<sub>2</sub>には、それぞれフィルタ15、19が設けてあるので、フォトマル12、16にレーザ光が紛れ込む虞れは全く無く、従って、この実施形態によれば、この点でも極めて高いS/Nを容易に保つことができ、必要とする蛍光を高精度で検出することができる。

【0050】バイオチップ20の各スポット21に対する読取ヘッド7の位置決めは、ヘッド送りモータ81による読取ヘッド7の矢印X方向(行方向)の移動と、チップ送りモータ22によるバイオチップ20の矢印Y方向(列方向)への移動により遂行され、各スポット21に対するレーザ光点の照射と、これによる蛍光の取込みを進

めてゆくことができる。

【0051】このとき、読取ヘッド7の矢印X方向の移動により、光路Lと光路Fの長さが変化するが、しかし、これらの光路L、Fでは、レーザ光も蛍光も何れも平行光にされている。従って、これらの部分で光路長が変化しても、レーザ光点によるスポット21の照射状態と、それによる蛍光の取込み状態には何の変化も生ぜず、全く同じ光学条件による蛍光の検出を安定して得ることができる。

【0052】次に図2において、パソコン42から読み取り開始命令が出力されると、これを受信したマイクロプロセッサ37は、メモリのライト信号出力用タイマ38に出力周期と読み取りデータ数を設定し、ヘッド送りモータパルス発生用のタイマ回路39と、チップ送りモータパルス発生用タイマ回路40には出力周期を設定し

【0053】これらの設定処理後、マイクロプロセッサ37は、各タイマ回路38、39、40を動作状態にし、ヘッド送りモータパルス29とチップ送りモータパルス27を発生させ、これにより、読取ヘッド7の移動とバイオチップ20の移動を開始させる。これにより読取ヘッド7は順次、バイオチップ20の各スポット21を行方向(X方向)に走査してゆく。

【0054】このときの光学部1での動作について、更に詳しく説明すると、レーザ6により発振された532nmのレーザ光は、読み取りヘッド7内部のダイクロイックミラー8により90°反射され、集光レンズ9により絞られてバイオチップ20の上に焦点を結ぶ。

【0055】読取ヘッド7が何れかのスポット21の上に位置したとき、そのスポットが標識されていた場合には、その蛍光物質がレーザ光によって励起され、蛍光が現れる。この蛍光による光は、上記したように、波長が625nm又は505nmになるように蛍光物質が選ばれており、その発光の強さは蛍光物質の量などにより異なる。

【0056】こうしてスポット21で蛍光が発生したときには、それが集光レンズ9によって平行光にされ、ダイクロイックミラー8を透過し、全反射ミラー10により90°反射され、光路Fに沿って読取ヘッド7から外に出力されてダイクロイックミラー11に入射した後、ここで波長が625nmの光は透過してCH1側の光路F<sub>1</sub>に進み、波長が505nmの光は90°反射してCH2側の光路F<sub>2</sub>に進む。

【0057】そして、各光路F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>では、フィルタ15、19によって不要な波長の光が除かれ、絞りレンズ14、19により平行光から絞られ、ピンホール13、17によって散乱光が除かれてから、それぞれCH1のフォトマル12とCH2のフォトマル16に入力され、ここで蛍光の強さに応じたパルス密度のCH1フォトンパルス信号24とCH2フォトンパルス信号25に変



換され、制御回路部4に出力されることになる。

【0058】次に、このときの制御回路部4での信号制御処理について、図3のタイムチャートにより説明する。いま、行方向に並んだスポット21について、順にスポットA、スポットB、スポットC、……とすると、このときの読取ヘッド7の位置は、図3のPに示すようになる。このヘッド位置Pにおいて、■、■、■、……は、読取ヘッド7の移動区間を順に示したものである。

【0059】図3に示すように、ヘッド送りモータパルス29が発生されると、これに続いてフォトンパルス24、25のカウントも開始され、ヘッド位置P上の区間■から順にカウントが行われる。まず、フォトンパルス12から出力されるCH1フォトンパルス24は、カウンタA30とカウンタB31のカウントクロック入力に供給される。上記したように、カウンタA、Bのイネーブル信号AEN、BENはそれぞれ反転していて、これにより交互にカウントが行われるようになっている。

【0060】つまり、この場合、図3に示すように、カウンタAは区間■、■、■、……でカウントし、カウンタBは区間■、■、■、……でカウントする。そしてカウンタBが区間■でカウントしているときは、カウンタAは区間■でのカウント結果を保持して停止しており、この間に区間■のカウント結果をメモリ34に書き込み、その後、カウンタをリセットして区間■のカウント動作待ちになり、これによりメモリ34に書き込むときのカウンタ抜けが生じないようにしているのである。

【0061】このように、カウンタA、Bのカウント結果をメモリ34に交互に書き込むことにより、■、■、■、■、■、……と連続して順番に、各区間のカウント結果がメモリ34に記憶されてゆくのである。以上はCH1についての説明であるが、CH2についても同様に動作し、メモリ36にカウント結果が記憶されてゆく。

【0062】読取ヘッド7による1行分のスポット21の走査が終わると、タイマ回路40からチップ送りモータパルス27が発生され、チップ送りモータ22によりバイオチップ20が矢印Y方向に1列分移動され、読取ヘッド7による次の行の読み取りを開始させ、これにより、バイオチップ20にあるスポット21の全てが読取られるようにする。

【0063】そして、読取ヘッド7によるバイオチップ20の全てのスポット21からのデータの読み取りが終わると、タイマ回路38から読取終了信号ENDが出力され、この信号ENDがマイクロプロセッサ37に供給される。そこで、マイクロプロセッサ37はタイマ回路38、39、40の動作を停止させ、読取ヘッド7による読み取り動作を終了させる。

【0064】この後、マイクロプロセッサ37は、CH1用のメモリ34からデータを読み出し、SCSIインターフェースを介してパソコン42に転送し、次にCH

2用のメモリ36からデータを読み出し、同じくパソコン42に転送する。そこで、パソコン42は、図2に示すように、これらのデータを表示器上に表示し、これにより、バイオチップ20の各スポット21についての化学的、物理的物性解析が行えるようにするのである。

【0065】従って、この第1の実施形態によれば、読取ヘッド7の、バイオチップ20の表面に平行な直線移動により、各スポット21に対するレーザ光の照射が行われるので、集光レンズ9による焦点位置が変化する虞れがなく、この結果、常に正確な焦点距離を保つことができ、微小な光点によるスポット21の照射を容易に得ることができる。

【0066】また、このとき、各スポット21からの光の取込みに集光レンズ9を用いることができるので、光ファイバを用いた場合に比して、はるかに大きな開口数のもとで光の取込みが得られることになり、従って、光の損失が少なくでき、高い感度で光を検出することができ、絞りレンズ14、18と、ピンホール板13、17の使用と相俟って、極めて高いS/Nを容易に得ることができる。

【0067】次に、本発明の第2の実施形態について、図4～図6により説明する。この第2の実施形態は、図4から明らかなように、表面に渦巻(スパイラル)状に複数のスポット21を配列したディスク状(円板形状)のバイオチップ、すなわちバイオディスク20Dを対象とした装置に、本発明を適用した場合の一実施形態である。

【0068】そして、このバイオディスク20Dを、矢印Rで示すように、ディスクモータ22Dにより回転させると共に、ヘッド送りモータ81により、読取ヘッド7を矢印Dで示すように、バイオディスク20Dの外周部から中心に向かって直線移動させることにより、渦巻状に配列されている各スポット21が順次、読取ヘッド7により走査されるようにしたものであり、その他の構成は、図1の第1の実施形態と同じである。

【0069】ディスクモータ22Dは、図5に示した制御回路部4から供給されるディスクモータパルス27Dにより駆動制御されるが、このため、図5の制御回路部4におけるタイマ回路39とタイマ回路40の動作は、図2の第1の実施形態の場合とは異なり、タイマ回路39からディスクモータパルス27Dが出力され、タイマ回路40からはヘッド送りモータパルス29が出力されるようになっている。

【0070】また、この結果、これらディスクモータパルス27Dとヘッド送りモータパルス29の関係も、図6に示すように、図3の場合とは異なっていて、ヘッド送りモータパルス29の方が、ディスクモータパルス27Dよりもパルス期間が長くなっており、これにより、バイオディスク20Dの表面に渦巻状に配列されている各スポット21が、外側から順次、スポットA、スポットB、スポットC、……と読取ヘッド7により走査され

てゆくようになっている。

【0071】なお、その他の構成は、第1の実施形態と同じであり、制御も同じようにして行われ、従って、この第2の実施形態によっても、第1の実施形態と同じ作用効果が得られることは当業者なら自明のことなので、詳しい説明は割愛する。

【0072】ところで、以上の実施形態では、被検体がバイオチップで、これにレーザ光を照射して蛍光を励起し、その蛍光を検出する装置に本発明を適用した場合について説明したが、本発明は、バイオチップ以外の被検体にも適用可能であり、さらには、レーザ光の照射の有無に関らず、平面状に分布する微小点の光量読取りに関してなら、本発明は、どのような装置としても実施可能なことは言うまでもない。

【0073】

【発明の効果】本発明によれば、以下の効果が得られる。第1に、1個の読取ヘッドで読み取るので、光ファイバを集合することによる感度誤差が発生せず、また光ファイバを多数本使用することによるコスト高を免れることができる。また、1個の読取ヘッドの光軸調整だけですむので、製作が容易になる。さらにピンホールが使用できるので、ノイズの抑圧が充分に得られ、また、集光レンズが使用できるので、微小な光点による照射が得られ、高い分解能をもたせることができる。

【0074】第2に、光ファイバを使用せず、平行光を利用しているので、光ファイバを用いたことによる光量の損失を抑えることができる。また、読取ヘッドがレンズとダイクロイックミラー、全反射ミラーだけで小形で軽量に作れるので、微小点に対する位置決め機構が簡素化でき、低コストで高速、且つ高精度の読み取りができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明による微小点光量読取装置の第1の実施

形態における光学系の構成を示すブロック図である。

【図2】本発明の第1の実施形態における制御回路系の構成を示すブロック図である。

【図3】本発明の第1の実施形態の動作を説明するためのシーケンス図である。

【図4】本発明による微小点光量読取装置の第2の実施形態における光学系の構成を示すブロック図である。

【図5】本発明の第2の実施形態における制御回路系の構成を示すブロック図である。

【図6】本発明の第2の実施形態の動作を説明するためのシーケンス図である。

【図7】従来技術による微小点光量読取装置の一例における光学系の構成を示すブロック図である。

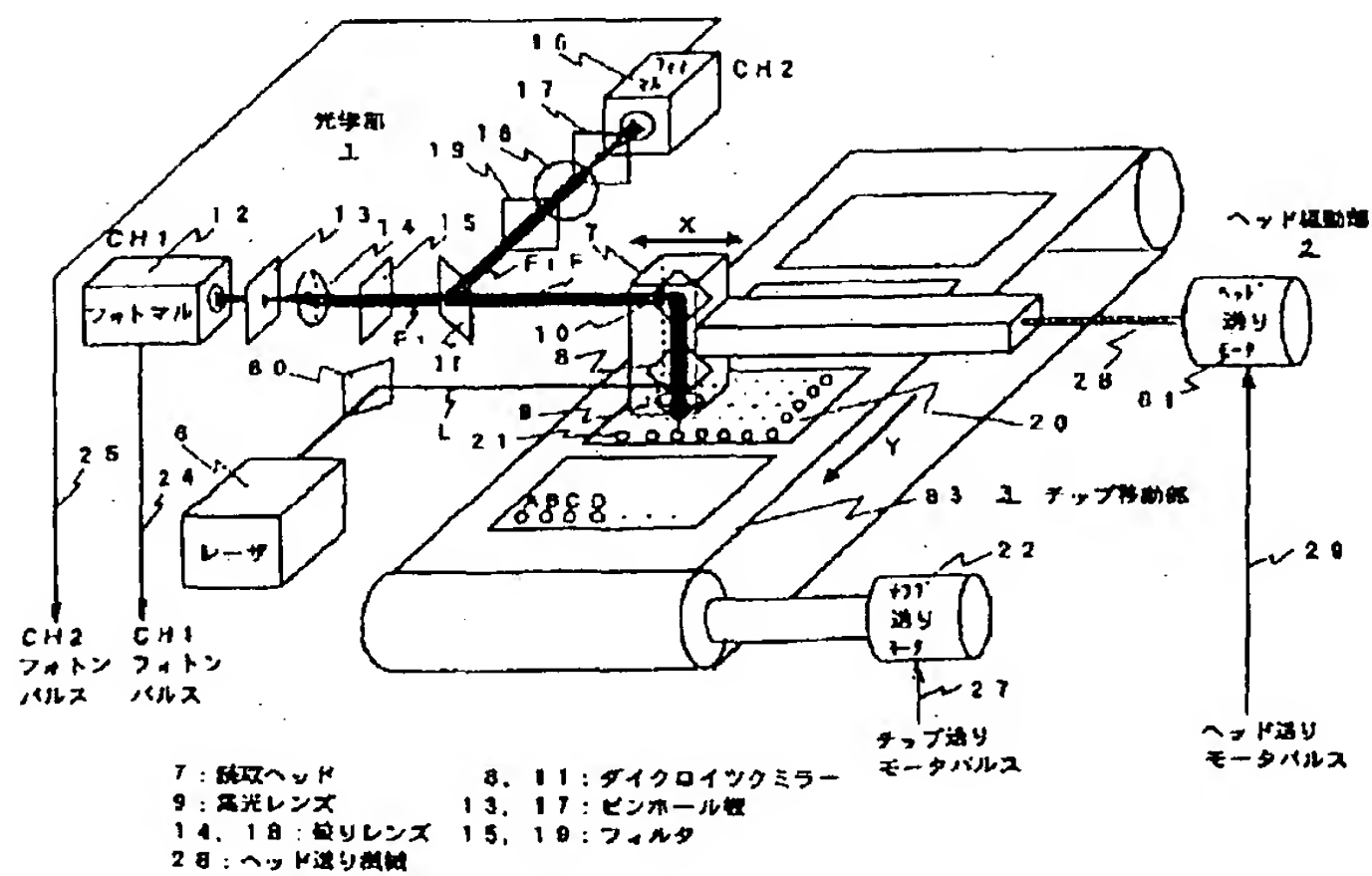
【図8】従来技術による微小点光量読取装置の一例における制御回路系の構成を示すブロック図である。

【符号の説明】

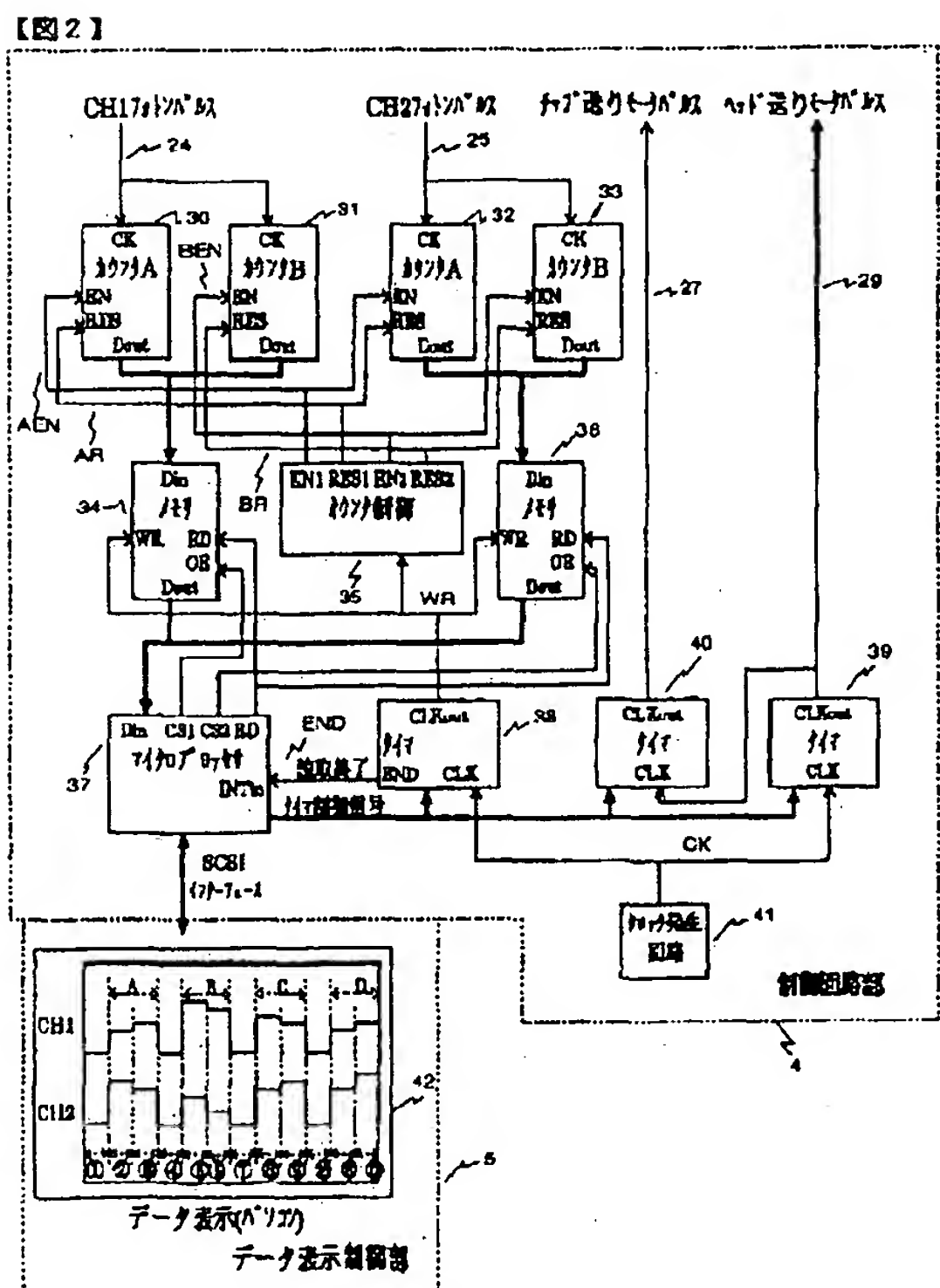
- 6 レーザ
- 8、11 ダイクロイックミラー
- 9、14、18 レンズ
- 10、80 全反射ミラー
- 12、16 フォトマル
- 13、17 ピンホール板
- 15、19 フィルタ
- 20 バイオチップ
- 21 スポット(被検体)
- 22 ディスクモータ
- 23 ヘッド送りモータ
- 30、31、32、33 カウンタ
- 34、36 メモリ
- 37 マイクロプロセッサ
- 38、39、40 タイマ回路
- 41 クロック発生回路
- 42 パソコン



【图 1】

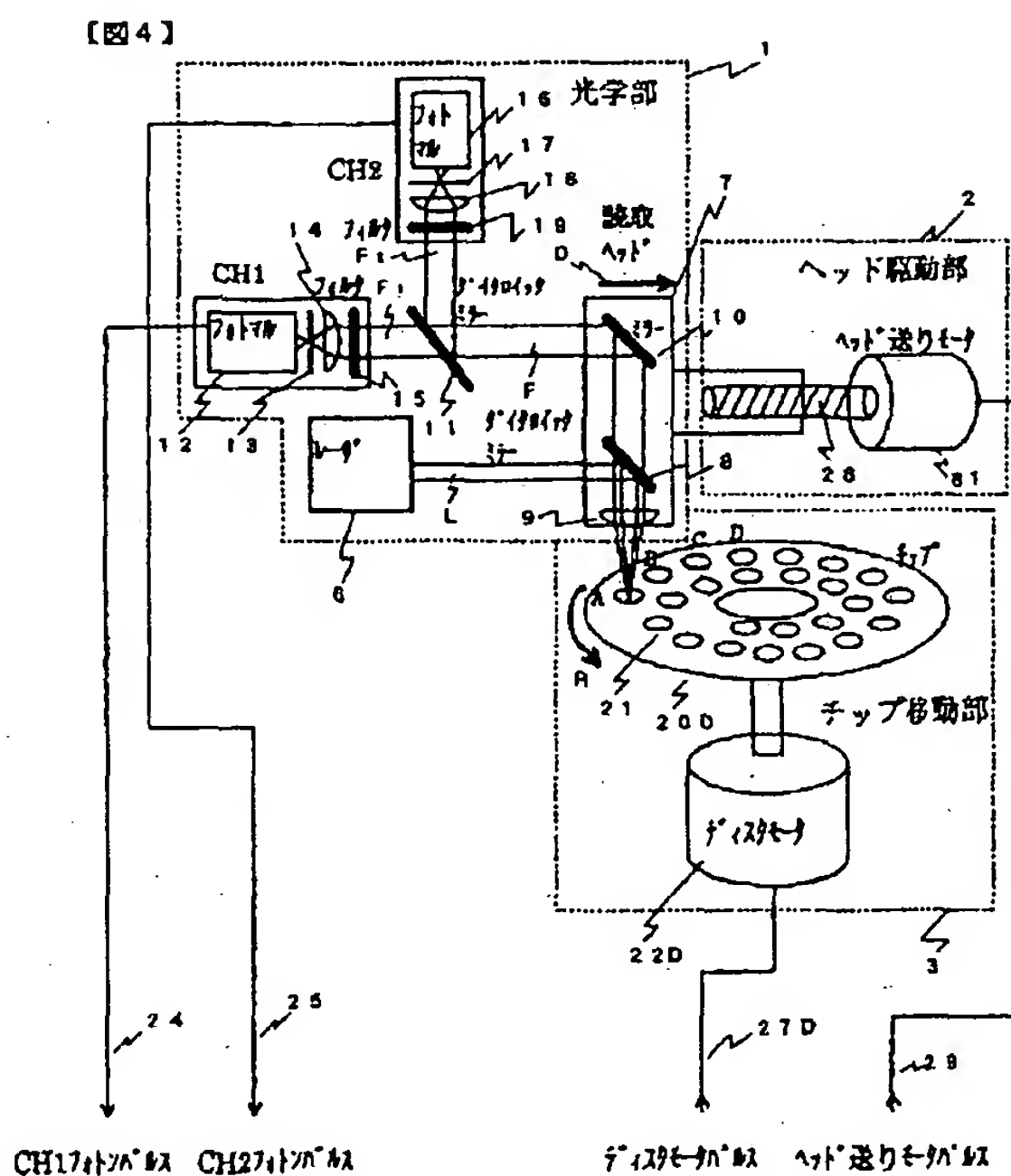


【図 2】



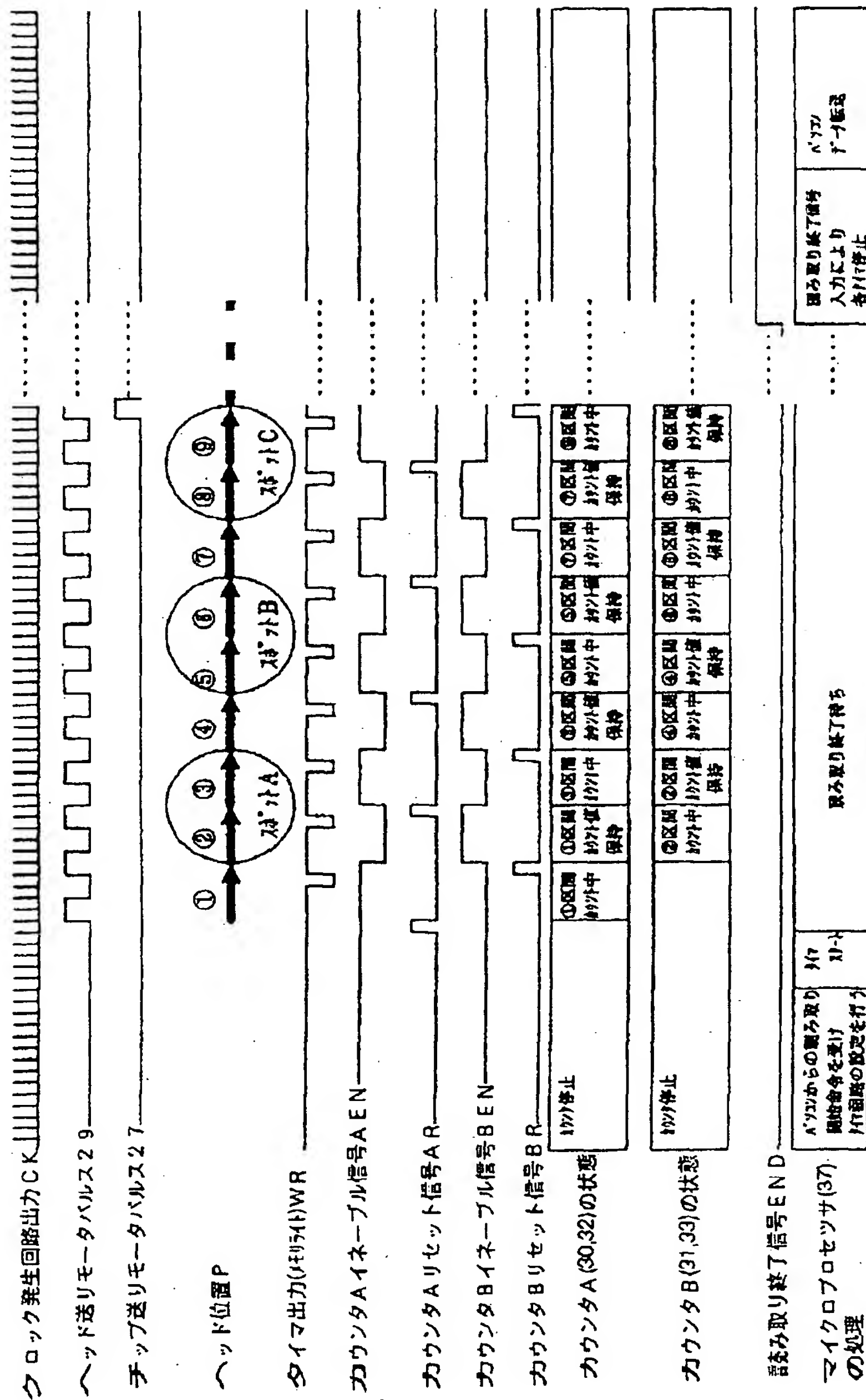
☒ **Yes**

【圖4】

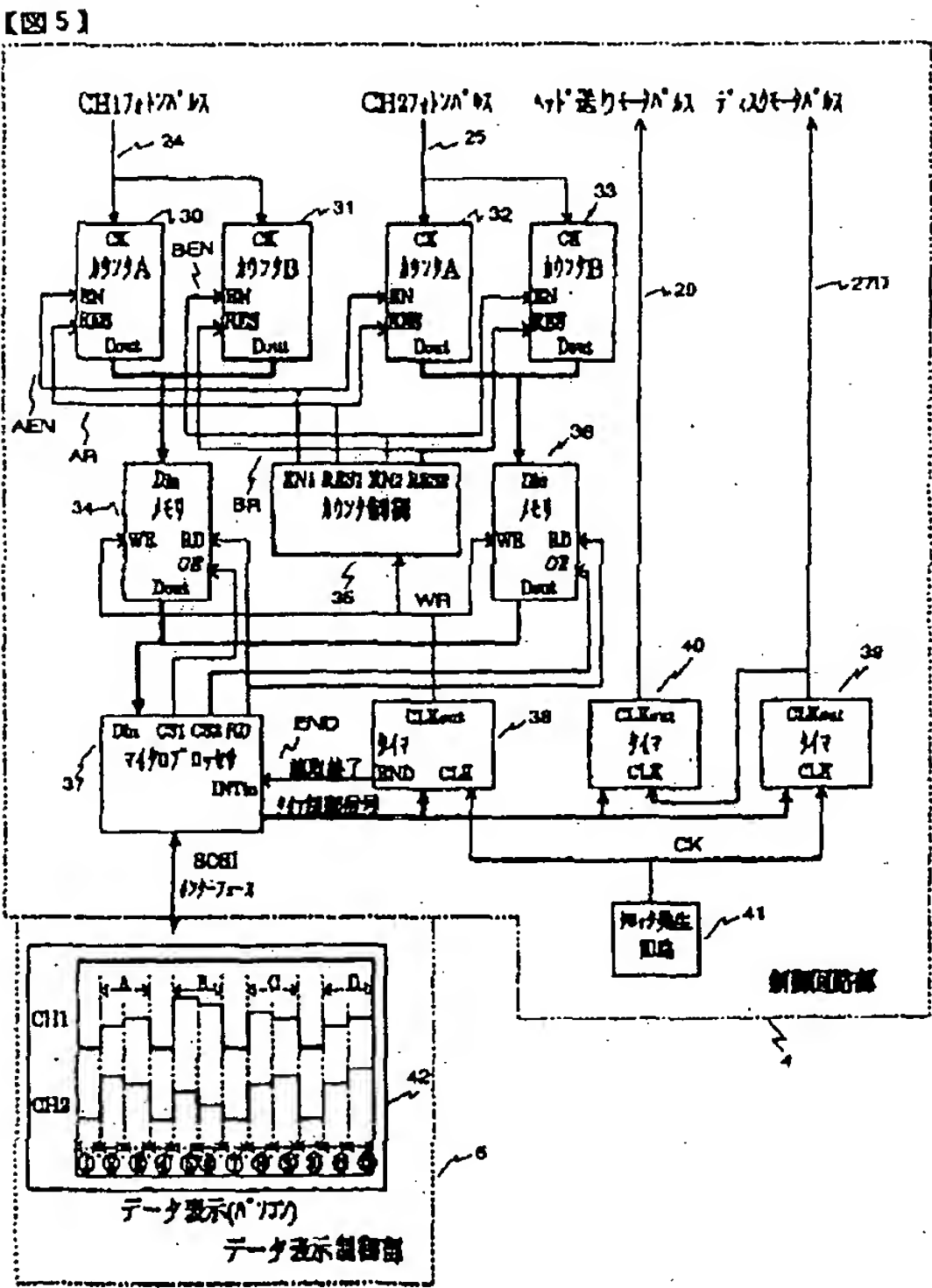


【図3】

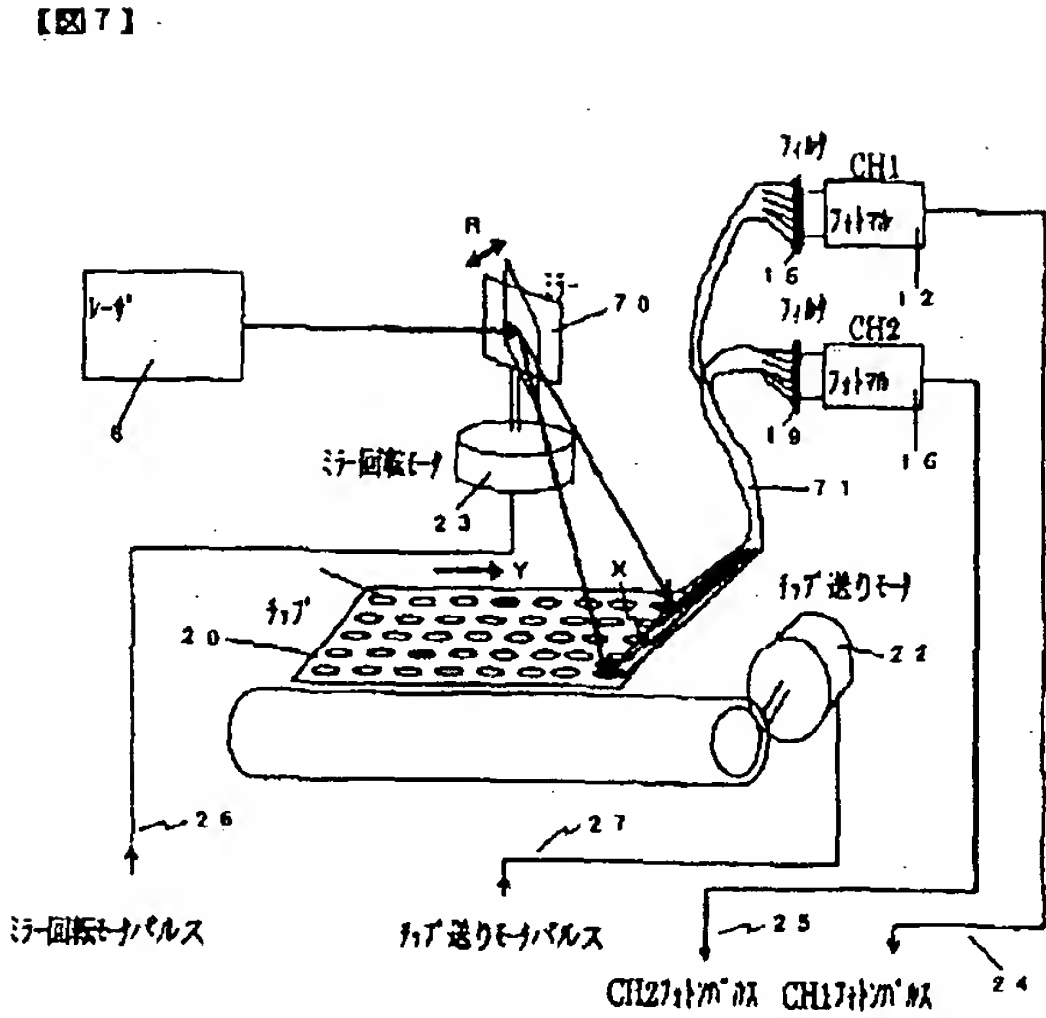
【図3】



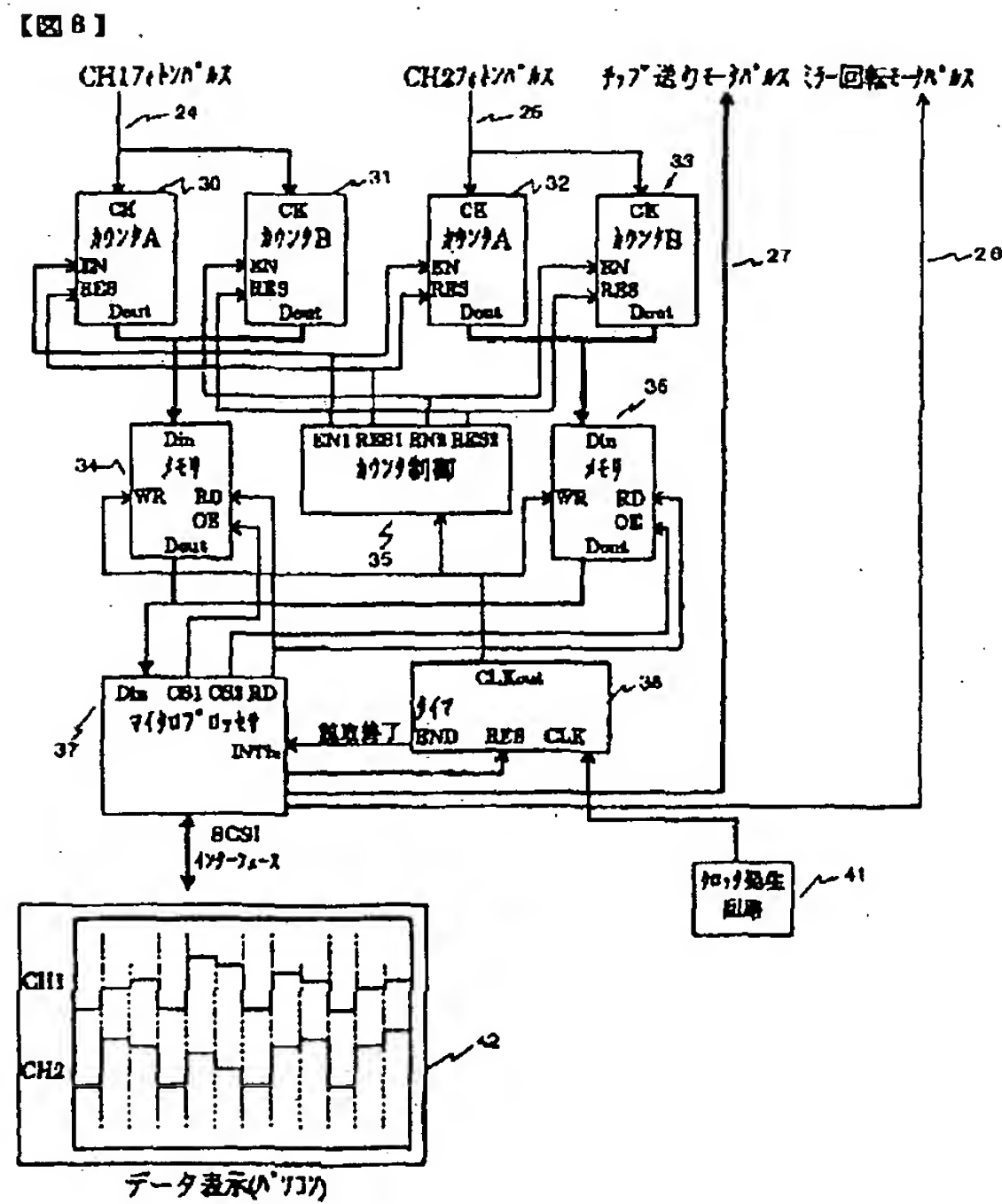
【図5】



【図7】



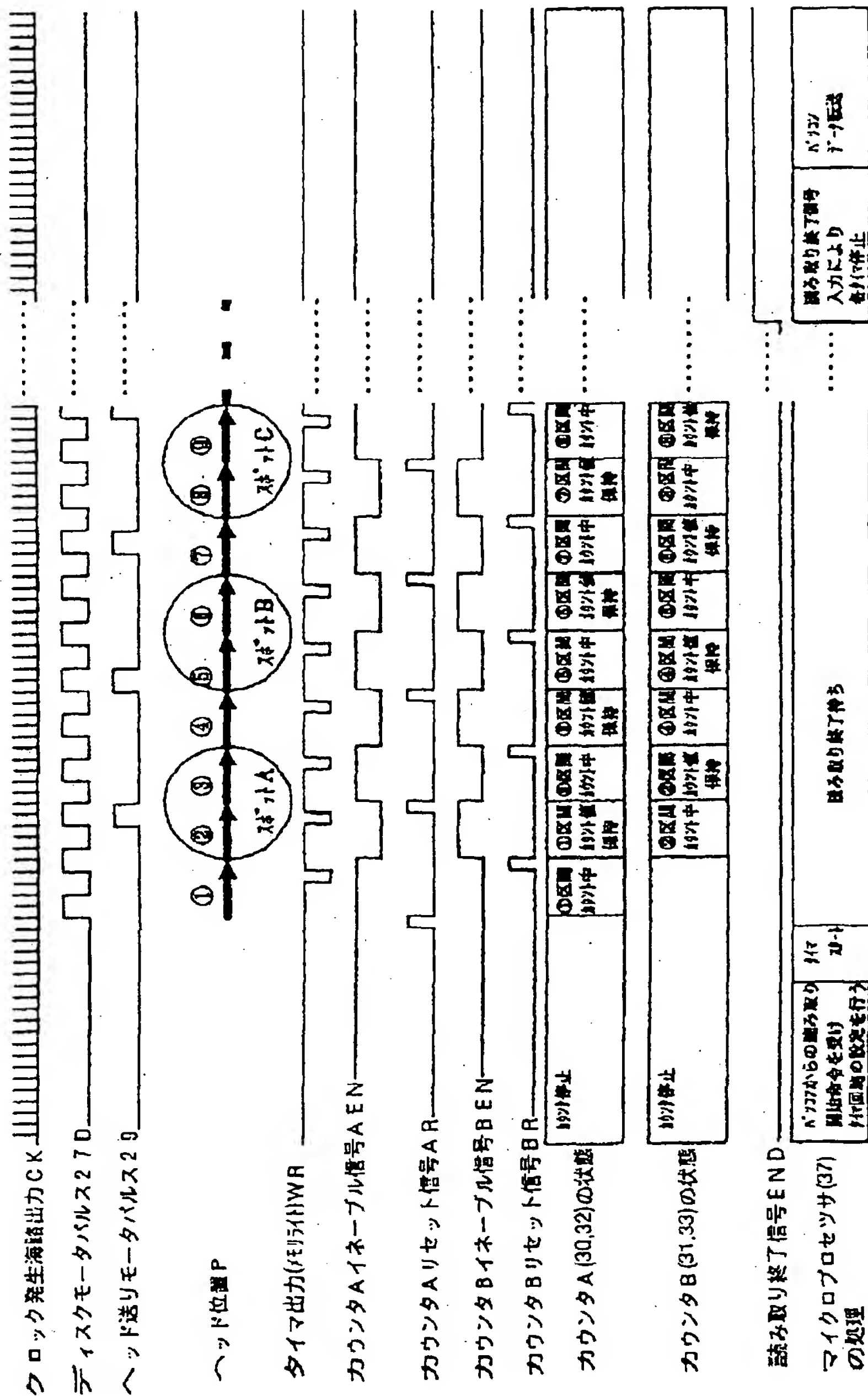
【図8】





【図 6】

【圖 6】



フロントページの続き

(72)発明者 臣永 完  
東京都小平市御幸町32番地 日立電子株式  
会社小金井工場内 05  
(72)発明者 山本 顕次  
神奈川県横浜市中区尾上町6丁目81番地  
日立ソフトウェアエンジニアリング株式会  
社内 10

(72)発明者 百合野 以子  
神奈川県横浜市中区尾上町6丁目81番地  
日立ソフトウェアエンジニアリング株式会  
社内  
Fターム(参考) 2G043 AA03 BA16 CA03 CA07 DA02  
EA01 FA01 GA04 GA07 GB01  
GB19 HA01 HA02 HA09 HA15  
JA03 KA02 KA09 MA01  
2G065 AA04 AA08 AA11 AB04 AB09  
AB11 AB26 BA01 BB06 BB22  
BB27 CA05 DA08